

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

Patent- u. Rechtsanwälte  
Galileiplatz 1, München

by fax and post

An:

BÖSL, Raphael  
BARDEHLE PAGENBERG DOST ALTENBURG  
GEISSLER ISENBRUCK  
Galileiplatz 1  
81679 München  
ALLEMAGNE

Frist  
Bear.

- 8. Jan. 2002

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

(Korrigierte Fassung) per Fax am 08.01.02

# 328 05 444

Absenddatum  
(Tag/Monat/Jahr)

11.01.2002

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
M29255PC

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP00/06861

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
18/07/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
19/07/1999

Anmelder

MEDIGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399-0 Tlx 529656 epmu d  
Fax: +49 89 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Neumann, M

Tel. +49 89 2399-7351



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>M29255PC</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/06861</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>18/07/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>19/07/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>C12N15/864</b>		
Anmelder <b>MEDIGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitsart der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>28/01/2001</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts:  <b>11.01.2002</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   <b>Europäisches Patentamt D-80299 München Tel. +49 89 2399-0 Fax 523858 eprmu d Fax +49 89 2399-4465</b>	Bevollmächtigter Beauftragter  <b>Hoff, C</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 7895  

Formblatt PCT/PEA/409 (Deckblatt) (Januar 1994)

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/0686

## I. Grundlag des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):* Beschreibung, Seiten:

1-41 ursprüngliche Fassung

## Patentansprüche, Nr.:

1-26 eingegangen am 26/01/2001 mit Schreiben vom 26/01/2001

## Zeichnungen, Blätter:

1/2,2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
  - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 49.3(b)).
  - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
  - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
  - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
  - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/0686

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-26
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-26
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-26
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

### **V.1 Neuheit**

Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-26 neu ist im Sinne von Artikel 33 PCT.

### **V.2 Erfinderische Tätigkeit**

Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-26 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33 PCT beruht.

#### **V.2.1 Ansprüche 1-10, 12, 15-24 und 26**

Die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung ist die chromatographischen Eigenschaften des AAV-Virus, insbesondere eines Strukturproteins, gegen über dem Wildtyp zu verändern (Seite 4, Absatz 2). Laut Beschreibung ist dabei bevorzugt dass die Änderung der chromatographischen Eigenschaften eine Verbesserung der Aufreinigung ermöglicht, insbesondere eine Anreicherung des Virus, eine Aufreinigung zu grösserer Reinheit und/oder eine effizientere Aufreinigung (Seite 4, Absatz 3).

Die Lösung, laut Anspruch 1, besteht in der Änderung der chromatographischen Eigenschaften des Virus durch eine Mutation des Strukturproteins des Virus.

Die in Anspruch 1 beschriebene Lösung bezieht sich auf alle möglichen Mutationen. In der Anmeldung wurde Jedoch nicht gezeigt das jede Mutation eine Veränderung der Chromatographischen Eigenschaften bewirken kann.

Demzufolge bringt Anspruch 1 keine Lösung der Aufgabe und kann somit nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT) beruhen.

Die Ansprüche 2-10, 12, 15-24 definieren die Mutations nicht näher. Deswegen kann eine erfinderische Tätigkeit auch für die Ansprüche 2-10, 12 und 15-24 nicht an erkannt werden.

#### **V.2.2 Ansprüche 11 und 25**

Ansprüche 11 und 25 beziehen sich auf Mutationen, bzw. die Insertion von verschiedene Peptide Fragmente, in ein Strukturprotein wobei diese Mutationen durch exakte strukturelle Merkmale charakterisiert ist.

In der Anmeldung wird jedoch nicht gezeigt, dass diese Veränderungen der Strukturproteine des AAV Virus die chromatographische Eigenschaften des Virus

Protein verändern. In der Tat sind die Abbildungen 1 und 2 nicht vergleichbar und nicht genau auswertbar da beide Abbildungen einen unterschiedlichen Absorption Masstab (rechte Y-Achse) haben. Dass die Abbildungen nicht genau auswertbar sind ist in dem Fall unabhängig davon ob die Experimentelle Bedingungen gleich waren oder nicht. Ferner ist nicht ersichtlich ob dadurch auch die Aufgabe der niedrigeren Verunreinigung gelöst ist.

Demzufolge bringen auch Ansprüche 11 und 25 keine Lösung zu der Aufgabe und die Erfinderische Tätigkeit kann nicht anerkannt werden (Artikel 33 PCT).

### **V.3 Gewerbliche Anwendbarkeit**

Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(4) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-26 gewerblich anwendbar ist im Sinne von Artikel 33 PCT.

MediGene Aktiengesellschaft

26. Januar 2001  
M29255 BÖ/ATe

**PATENTANSPRÜCHE**

1. Verwendung eines Strukturproteins von Adeno-assoziiertem Virus (AAV) für die Aufreinigung von AAV und/oder AAV-Partikeln, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturprotein mindestens eine Mutation enthält, die eine Änderung der chromatographischen Eigenschaften des Virus bewirkt.
2. Verwendung eines Strukturproteins nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Änderung der chromatographischen Eigenschaften eine Verbesserung der Aufreinigung ermöglicht, insbesondere eine Anreicherung des Virus, vorzugsweise der Virus-Partikel, zu höheren Titern, eine Aufreinigung zu größerer Reinheit und/oder eine effizientere Aufreinigung.
3. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mutation keine wesentliche Verringerung der Infektiosität des Virus bewirkt.
4. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das mutierte Strukturprotein zur Partikelbildung befähigt ist.

**AMENDED SHEET**

**GEÄNDERTES BLATT (ARTIKEL 19)**

5. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das mutierte Strukturprotein die Fliezzestabilität erhöht.
- 5 6. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es ausgewählt ist aus mutiertem VP1, mutiertem VP2 und/oder mutiertem VP3.
- 10 7. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es abgeleitet ist von AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV 5 und/oder AAV6 sowie anderen von diesen, insbesondere von AAV2, abgeleiteten AAV-Serotypen.
- 15 8. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Mutation eine Punktmutation, eine Mutation mehrerer Aminosäuren, eine oder mehrere Deletion(en), insbesondere eine oder mehrere Insertion(en) oder eine Kombinationen der genannten Modifikationen ist.
- 20 9. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß Aminosäuren einer funktionellen Sequenz inseriert werden, die vorzugsweise für die Affinitätschromatographie geeignet sind.
- 25 10. Verwendung eines Strukturproteins nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die inserierte Aminosäuresequenz ausgewählt ist aus einem Liganden eines Rezeptors oder dem Rezeptor eines Liganden, einem Antikörper oder Teil eines Antikörpers, insbesondere einem Antikörper-

AMENDED SHEET

GEAENDERTES BLATT (ARTIKEL 19)



5      Epitop, einem Antigen oder Antigen-Epitop, einem Hormon, einem Hormorezeptor, einem Enzym, einem Enzymsubstrat, einem Lektin, zucker-tragenden Aminosäuren, insbesondere aus einem Histidin-reichen Peptid (His-Tag), einem mehrfach geladenen Peptid, der Glutathion-S-Transferase (GST-Tag), einem F<sub>c</sub>-Teil eines Antikörpers, einer Immunglobulin-bindenden Domäne, beispielsweise Protein A oder Protein G oder ein Teil davon, einem Lecitin, einer Nukleinsäure-Bindestelle, einer Heparin-Bindestelle, einem spezifischen Liganden, einem spezifischen Rezeptor, einem Integrin, einem Cytokin oder einer Rezeptor-  
10      Bindungsdomäne von einem Cytokin, Integrin oder Wachstumsfaktor, an einem Zelloberflächenrezeptor bindenden einzelkettigen Antikörper, einem Antikörper gegen Zelloberflächenstrukturen, einem Epitop und/oder einer antikörperbindenden Struktur.

15      11.      Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß ein Peptid insertiert wird, das die Sequenz QAGTFALRGDNPQG hat.

20      12.      Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturprotein mindestens eine weitere Mutation enthält,

25      13.      Verwendung eines Strukturproteins nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere(n) Mutation(en) eine Änderung der Infektiosität des Virus bewirkt.

14. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere(n) Mutation(en) eine Verringerung der Antigenität des Virus bewirkt.
- 5 15. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere(n) Mutation(en) eine oder mehrere Deletion(en), eine oder mehrere Insertion(en) oder eine Kombination der genannten Modifikationen ist/sind.
- 10 16. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Insertion ein Zellmembranrezeptor-Ligand, ein Rep-Protein oder -Peptid, ein Immunsuppressives Protein oder Peptid und/oder ein Protein oder Peptid mit einem Signal zur Doppelstrangsynthese des Fremdgens ist.
- 15 17. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Insertion ausgewählt ist aus einem Integrin, einem Cytokin oder einer Rezeptor-Bindungsdomäne von einem Cytokin, Integrin oder Wachstumsfaktor, an einem Zelloberflächenrezeptor bindenden
- 20 einzelkettigen Antikörper, einem Antikörper gegen Zelloberflächenstrukturen, einer antikörperbindenden Struktur oder einem Epitop.
- 25 18. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Mutation(en) an der Virusoberfläche lokalisiert ist/sind.

19. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Mutation(en) am N-Terminus des Strukturproteins lokalisiert ist/sind.
- 5 20. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Mutation(en) durch eine oder mehrere Insertionen an der XhoI-Schnittstelle der VP1-kodierenden Nukleinsäure bewirkt wird/werden.
- 10 21. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Mutation(en) durch eine oder mehrere Insertionen an der BsrBI-Schnittstelle der VP1-kodierenden Nukleinsäure bewirkt wird/werden.
- 15 22. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Mutation(en) durch eine oder mehrere Deletionen zwischen den BsrBI-HindII-Schnittstellen der VP1-kodierenden Nukleinsäure und eine oder mehrere Insertionen bewirkt wird/werden.
- 20 23. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Mutation(en) durch eine oder mehrere Deletionen zwischen den XhoI-XhoI-Schnittstellen der VP1-kodierenden Nukleinsäure bewirkt wird/werden.
- 25 24. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Mutation(en) durch eine oder mehrere Deletionen zwischen den BsrBI-HindII-Schnittstellen der VP1-kodierenden Nukleinsäure bewirkt wird/werden.

AMENDED SHEET

GEÄNDERTES BLATT (ARTIKEL 19)

25. Verwendung eines Strukturproteins nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Insertionen in VP3 vor und/oder nach mindestens einer Aminosäure in der Sequenz ausgewählt aus  
3 YKQIS SQSGA, YLTILN NGSQA, YYLSR TNTPS, EEKFF PQSOV, NPVAT EQYGS, LQRGN RQAAT, NVDFT VDTNG, lokalisiert ist/sind.
26. Verwendung eines Strukturproteins gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 in Form eines AAV-Partikels, insbesondere in Form eines AAV-Kapsids.

10